

Kjeld Hermansen, Mette Søndergaard, Lars Høie, Marius Carstensen, Brigitte Brock

Korzystny wpływ suplementacji diety produktami na bazie soi na stężenie lipidów i czynniki ryzyka chorób układu krążenia u chorych na cukrzycę typu 2

Beneficial effects of a soy-based dietary supplement on lipid levels and cardiovascular risk markers in type 2 diabetic subjects

STRESZCZENIE

WSTĘP. Jak ostatnio wykazano, spożycie białek soi poprawia profil lipidowy krwi u osób bez cukrzycy. Celem niniejszego badania było sprawdzenie, czy dodanie do diety białek soi, izoflawonów i włókien liścienia sojowego (preparat Abalon) zmniejsza ryzyko chorób układu krążenia, stężenie cukru i insuliny we krwi u chorych na cukrzycę typu 2.

MATERIAŁ I METODY. W badaniu o charakterze krzyżowym uczestniczyło 20 chorych na cukrzycę typu 2, których przydzielono losowo metodą podwójnie ślepej próby do 6-tygodniowej suplementacji preparatem Abalon [białko soi (50 g/d.) z wysoką zawartością izoflawonów (minimum 165 mg/d.) i włókien liścienia sojowego (20 g/d.)] lub placebo [kazeina (50 g/d.) i celuloza (20 g/d.)], rozdzielonych 3-tygodniowym okresem przerwy.

WYNIKI. Wyniki przedstawiono jako średnie \pm SD. Odsetek średniej różnicy wyniku leczenia Abalonem i placebo wykazał znamienne niższe wartości średnie po leczeniu Abalonem dla stężenia cholesterolu frakcji LDL ($10 \pm 15\%$; $p < 0,05$), wskaźnika LDL/HDL

($12 \pm 18\%$; $p < 0,05$), apolipoproteiny (apo) B100 ($30 \pm 38\%$; $p < 0,01$), triglicerydów ($22 \pm 10\%$; $p < 0,05$) i homocysteiny ($14 \pm 21\%$; $p < 0,01$), natomiast wartość stężenia cholesterolu całkowitego była wyraźnie niższa, chociaż nie osiągnęła znamienności statystycznej ($8 \pm 15\%$; $p < 0,08$). Nie zaobserwowano zmian stężenia cholesterolu frakcji HDL, wskaźnika apo B100/apo A1, inhibitora aktywatora plazminogenu 1, czynnika VIIc, czynnika von Willebranda, fibrynogenu, lipoproteiny (a), glukozy, hemoglobiny A_{1c} czy profilu dobowego ciśnienia tętniczego.

WNIOSKI. Powyższe wyniki wskazują na korzystny wpływ suplementacji Abalonem na zmniejszenie ryzyka chorób układu krążenia u chorych na cukrzycę typu 2. Ten wpływ jest widoczny nawet u chorych z wartościami lipidów zbliżonymi do prawidłowych.

Słowa kluczowe: suplementacja diety produktami na bazie soi, cukrzyca typu 2, ryzyko chorób układu krążenia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Consumption of soy protein has recently been shown to improve the blood lipid levels in nondiabetic subjects. The purpose of this study was to evaluate if a dietary supplement of soy protein, isoflavones, and cotyledon fiber (Abalon) affects cardiovascular risk markers, blood glucose, and insulin levels in type 2 diabetic subjects.

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2001, 24, 2, 228–233

Copyright © 2001 by American Diabetes Association, Inc.

American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 4, 291–298

Tłumaczenie: dr med. Marek Przeźdźiak

Wydanie polskie: Via Medica

MATERIAL AND METHODS. Twenty type 2 diabetic subjects participated in a crossover trial. They were randomized to double-blind supplementation for 6 weeks with Abalon (soy protein [50 g/day] with high levels of isoflavones [minimum 165 mg/day] and cotyledon fiber [20 g/day]) or placebo (casein [50 g/day] and cellulose [20 g/day]), separated by a 3-week wash-out period.

RESULTS. The results are expressed as means \pm SD. The percentage mean treatment difference between Abalon and placebo demonstrated significantly lower mean values after Abalon for LDL cholesterol ($10 \pm 15\%$; $P < 0.05$), LDL/HDL ratio ($12 \pm 18\%$; $P < 0.05$), apolipoprotein (apo) B100 ($30 \pm 38\%$; $P < 0.01$), triglycerides ($22 \pm 10\%$; $P < 0.05$), and homocysteine ($14 \pm 21\%$; $P < 0.01$), whereas the total cholesterol value tended to be less significant but still lower ($8 \pm 15\%$; $P < 0.08$). No change occurred in HDL cholesterol, apo B100/apo A 1 ratio, plasminogen activator inhibitor 1, factor VIIc, von Willebrand factor, fibrinogen, lipoprotein(a), glucose, HbA_{1c}, or 24-h blood pressure.

CONCLUSIONS. These results indicate beneficial effects of dietary supplementation with Abalon on cardiovascular risk markers in type 2 diabetic subjects. This improvement is seen even in individuals with near-normal lipid values.

Key words: soy-based dietary supplement, type 2 diabetes, cardiovascular risk markers

Wstęp

Choroba wieńcowa (CAD, *coronary artery disease*) występuje znacznie częściej wśród dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 niż w populacji ogólnej [1, 2], a śmiertelność w tej grupie jest 4–6-krotnie wyższa z przyczyn sercowo-naczyniowych [3]. Dwu-, czy nawet 3-krotnie większe ryzyko choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę występuje niezależnie od stężenia cholesterolu całkowitego [4]. Zaburzenia lipidowe w cukrzycy typu 2 charakteryzują się obniżonym stężeniem cholesterolu frakcji HDL i wysokim stężeniem triglicerydów, natomiast wartości stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL są zbliżone do wartości występujących u osób bez cukrzycy. Ponadto występują zaburzenia krzepliwości ze wzrostem stężenia i aktywności czynników prozakrzepowych, w tym fibrynogenu, czynnika VIIc, czynnika von Willebranda, jak również zaburzenia fibrynolizy ze zwiększoną aktywnością inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*), co może się po-

średnio lub bezpośrednio przyczyniać do rozwoju makroangiopatii [5, 6]. Badania kliniczne i eksperymentalne sugerują, że również nieznaczny wzrost stężenia homocysteiny w surowicy może być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej [7, 8]. W jednym z ostatnich doniesień wykazano związek pomiędzy wzrostem homocysteinemii a zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę typu 2 [9]. Stwierdzono, że w tej grupie chorych hiperhomocysteinemia może być silniejszym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej niż u osób bez cukrzycy [10].

W ostatnich latach w leczeniu choroby wieńcowej główny nacisk kładziono na farmakoterapię. Ważną rolę może odgrywać również zmiana stylu życia, w tym sposobu odżywiania, i większa aktywność fizyczna. Stosowanie diety ubogiej w tłuszcze, ale bogatej w węglowodany złożone pochodzące ze zbóż, owoców i warzyw przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej [11]. Dieta z dużą zawartością włókna pokarmowego i małą ilością glukozy wiąże się także z mniejszą częstością występowania cukrzycy typu 2 [12, 13].

W zaleceniach dietetycznych dla chorych na cukrzycę typu 2 główny nacisk kładzie się na obniżenie spożycia tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, i zastępowanie ich węglowodanami złożonymi [14]. Zalecenia te stosuje się również w celu obniżania stężenia cholesterolu przed rozpoczęciem farmakoterapii. Interesujący może być fakt, że główne składniki mączki sojowej (białka sojowe, włókna liścienia sojowego i izoflawony) niezależnie obniżają stężenie cholesterolu we krwi [15]. W metaanalizie 38 kontrolowanych badań klinicznych wykazano, że białko soi skutecznie obniżało stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów w osoczu [16]. W innym badaniu stwierdzono, że podawanie włókien soi otyłym chorym na cukrzycę typu 2 powoduje zmniejszenie stężenia triglicerydów po posiłku i nieznacznie obniża stężenie glukozy, nie wpływając na stężenie insuliny [17]. Stąd pojawia się pytanie, czy spożywanie produktów sojowych może poprawiać wyrównanie glikemii u chorych na cukrzycę typu 2.

Celem przedstawionego badania było porównanie działania Abalonu — sojowego preparatu dietetycznego z ustaloną dużą zawartością izoflawonów i włókien liścienia sojowego, z działaniem placebo (kazeina i włókna celulozy), przyjmowanych 2 razy dziennie jako napój w czasie posiłków przez okres 6 tygodni. W badaniu oceniano wpływ na czynniki ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia oraz stężenie glukozy i insuliny u chorych na cukrzycę typu 2.

Materiał i metody

Pacjenci

Spośród 25 randomizowanych chorych na cukrzycę typu 2 badanie ukończyło 20. Dwie osoby otrzymujące placebo nie ukończyły badania z następujących przyczyn: u jednej z nich pojawiły się bóle i zawroty głowy, druga nie akceptowała wkłucia dożylnego. Trzy osoby otrzymujące produkty sojowe nie ukończyły badania z następujących przyczyn: u jednej osoby po pierwszej wizycie wystąpiła biegunka, u drugiej stwierdzono nierozpoznane wcześniej przerzuty nowotworowe w mózgu, u trzeciej — przerzuty w wątrobie. Średni wiek pozostałych 20 pacjentów (14 mężczyzn i 6 kobiet) wynosił $63,6 \pm 7,5$ roku, czas od momentu rozpoznania cukrzycy wynosił $3,0 \pm 2,7$ lat. Dwanaście osób rozpoczęło badanie od przyjmowania preparatu Abalon, 8 osób od placebo. Charakterystykę kliniczną badanych przedstawia tabela 1. U żadnego z badanych nie wystąpiły inne powikłania poza prostą retinopatią. Jedenaście osób leczono jedynie dietą, 9 otrzymywało dodatkowe leki (3 — pochodną sulfonilomocznika, 3 — metformin, 3 — pochodną sulfonilomocznika i metformin). Chorzy stosowali się do zaleconego leczenia przez okres badania za wyjątkiem jednej osoby, u której zwiększono dawkę metforminy 8 dni przed ostatnią wizytą, zaś pozostali przyjmowali niezmienione dawki leków. Żaden z chorych nie przyjmował insuliny, leków hipolipemizujących, leków β -adrenolitycznych czy kwasu acetylosalicylowego. Chorych proszono o utrzymanie dotychczasowej diety i zwykłego wysiłku fizycznego w czasie całego badania. Stan zdrowia wszystkich pacjentów był dobry, nie stwierdzono zaburzeń funk-

cji nerek czy wątroby. Protokół badania uzyskał akceptację lokalnej Komisji Etycznej w Aarhus. Wszyscy pacjenci świadomie wyrazili zgodę na udział w badaniu, którego przebieg był nadzorowany przez Zespół GCP (*Good Clinical Practice*) szpitala uniwersyteckiego w Aarhus.

Projekt badania

To kontrolowane badanie typu krzyżowego (*cross-over*) przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby w grupie pacjentów ambulatoryjnych. Losowo zakwalifikowano 12 pacjentów do 6-tygodniowego leczenia Abalonem, a 8 pacjentów do grupy kontrolnej, otrzymującej przez 6 tygodni placebo. Po 3-tygodniowym okresie przerwy badani rozpoczynali drugi sposób leczenia przez kolejne 6 tygodni. Produkt sojowy (Abalon, Nutri Pharma ASA, Oslo, Norwegia) zawierał dzienną dawkę 50 g izolowanego białka sojowego (Supro, Protein Technologies, Saint Louis, Missouri) z wysoką zawartością izoflawonów (> 165 mg) i 20 g włókien liścienia sojowego (Supro). Preparat kontrolny zawierał dzienną dawkę 50 g kazeiny i 20 g celulozy. Oba produkty, zawierające też niskokaloryczne dodatki smakowe (aspartam, maltodekstryna, smak kakaowy), były pakowane w woreczki foliowe. Chorych poinstruowano, aby rozpuszczali połowę zawartości woreczka w szklance wody (250 ml) przed śniadaniem, a drugą połowę przed kolacją i wypijali napój w trakcie posiłku.

Przed rozpoczęciem podawania Abalonu i preparatu kontrolnego dieta każdego pacjenta zawierała taką samą liczbę kalorii i podobne składniki odżywcze. Przed każdym etapem leczenia i podczas ostatniego tygodnia 6-tygodniowej terapii dietetyk informował

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna 20 chorych na cukrzycę typu 2 (14 mężczyzn, 6 kobiet) przed 6-tygodniowym okresem leczenia i po zakończonej terapii

	Kontrola		Abalon	
	Początek	6 tydzień	Początek	6 tydzień
Masa ciała [kg]	$88,3 \pm 11,8$	$89,0 \pm 12,3$	$88,7 \pm 11,9$	$89,3 \pm 11,9$
BMI [kg/m ²]	$30,1 \pm 4,2$	$30,3 \pm 4,2$	$30,2 \pm 4,2$	$30,4 \pm 4,2$
Talia [cm]	$103,1 \pm 8,7$	$103,5 \pm 8,7$	$102,9 \pm 8,9$	$103,6 \pm 8,6$
Wskaźnik talia/biodra	$0,96 \pm 0,07$	$0,97 \pm 0,07$	$0,96 \pm 0,07$	$0,97 \pm 0,07$
Ciepłota skurczowa [mm Hg]	130 ± 9	129 ± 10	130 ± 9	130 ± 10
Ciepłota rozkurczowa [mm Hg]	78 ± 6	77 ± 6	78 ± 5	77 ± 7
Akcja serca	79 ± 11	79 ± 9	76 ± 10	77 ± 9
HbA _{1c} (%)	$6,7 \pm 1,3$	$6,9 \pm 1,7$	$6,6 \pm 1,2$	$6,6 \pm 1,2$
Glukoza w osoczu [mmol/l]	$7,0 \pm 2,0$	$7,7 \pm 2,9$	$6,9 \pm 2,3$	$7,3 \pm 2,8$
Insulina [pmol/l]	72 ± 30	68 ± 41	68 ± 37	74 ± 45

Dane przedstawiono jako średnie \pm SD

chorych, jak ważyć i zapisywać skład posiłków w czasie 2 dni roboczych i 1 dnia wolnego, aby obliczyć ich skład i spożycie energii. Zapisy dotyczące diety były następnie weryfikowane przez dietetyka przy zastosowaniu modeli i zestawu fotografii. Zapisy dotyczące jedzenia były kodowane przez dietetyka, a wartość odżywcza pokarmów obliczano przy użyciu programu komputerowego Dankost (*Danish Catering Center*, Herlev, Dania) na podstawie informacji Duńskiej Agencji Weterynarii i Żywności [18]. Wszystkie spożywane posiłki rejestrowano w bazie danych. Chorych ważono raz w tygodniu i w przypadku, gdy masa ciała ulegała zmianie powyżej 1 kg w stosunku do początkowej, modyfikowano skład kaloryczny diety. Skład diety po 6 tygodniach leczenia przedstawia tabela 2. Krew pobierano rano na czczo przed rozpoczęciem badania oraz ostatniego dnia każdego z obu etapów leczenia. Próbkę do momentu oznaczenia przechowywano w temperaturze 20°C. Badanie kliniczne oraz 24-godzinny ambulatoryjny zapis ciśnienia tętniczego wykonywano ostatniego dnia każdego z okresów leczenia. Ambulatoryjny zapis ciśnienia tętniczego i tętna wykonywano za pomocą przenośnego, automatycznego urządzenia SpaceLabs 90202 (SpaceLabs, Redmont, WA) metodą oscylometryczną z zaprogramowanymi pomiarami co 20 minut w godzinach 6–24 wieczorem oraz co godzinę w nocy. Równolegle z 24-godzinną rejestracją ciśnienia zbierano mocz dobowy i badano na obecność glukozy, kreatyniny, potasu, sodu i wapnia.

Aby ocenić wpływ Abalonu i placebo na stężenie glukozy i insuliny we krwi, w czasie testowego posiłku składającego się z białego pieczywa, szynki i masła, zawierającego 360 kcal (z czego 50% stanowiły węglowodany, 30% tłuszcze i 20% białka), przyjmowanego łącznie z Abalonem (25 g białka soi, 10 g włókien liścia sojowego, 83 mg izoflawonów) lub placebo (25 g kazeiny, 10 g celulozy), wykonywa-

no 4-godzinne profile glukozy i insuliny. Badanie przeprowadzano na czczo po nocnym spoczynku o godzinie 8.00 ostatniego dnia 6-tygodniowego okresu leczenia Abalonem lub dodatkiem kontrolnym.

Metody analityczne

Stężenie glukozy we krwi i w moczu mierzono metodą oksydacyjną. Insulinę w osoczu oznaczano testem ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) [19]. Stężenie HbA_{1c} mierzono za pomocą typowego zestawu (*Bio-Rad*, Richmond, Kalifornia) (zakres normy: 3,5–5,5%). Wolne kwasy tłuszczowe oznaczano standardową metodą enzymatyczno-kolorymetryczną przy użyciu typowego zestawu (*Boehringer Mannheim*, Mannheim, Niemcy). Stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji HDL mierzono automatycznym analizatorem Roche/Hitachi 917 (*Roche Diagnostics*, Mannheim, Niemcy). Obliczano również stężenie cholesterolu frakcji LDL. Aktywność czynnika VII określano metodą koagulacji [20], a stężenie fibrynogenu zmodyfikowaną metodą Claussa [21]. Stężenie fibrynektyny oznaczano metodą ELISA produkcji *American Diagnostica* (Greenwich, CT), natomiast PAI-1 oznaczano za pomocą zestawu Imulyse PAI firmy *Biopool International* (Ventura, Kalifornia) [22]. Stężenie homocysteiny mierzono metodą immunopolarizacji fluorescencyjnej przy użyciu przeciwciał monoklonalnych z *Abbott Laboratories* (Abbott Park, IL) i znacznika fluorescencyjnego (przedział referencji 4,5–12,4 µmol/l). Stężenie czynnika von Willebranda określano metodą ELISA przy użyciu przeciwciał firmy DAKO (Glostrup, Dania). Lipoproteinę (a) mierzono metodą radioimmunologiczną zestawem Mercodia Lp (a) (Uppsala, Szwecja). Apolipoproteinę (apo) B100 i apo A1 określano analizatorem nefelometrycznym Behring II przy użyciu antysurowicy i standardu firmy *Dade Behring* (Marburg, Niemcy).

Tabela 2. Skład diety 20 chorych na cukrzycę typu 2 przed i po 6-tygodniowym okresie leczenia

	Kontrola		Abalon	
	Początek	Koniec	Początek	Koniec
Energia całkowita (kcal/d.)	2021 ± 533	2369 ± 550	2040 ± 523	2425 ± 547
Węglowodany (% energii)	48 ± 6	43 ± 7	47 ± 6	41 ± 6
Tłuszcze (% energii)	30 ± 5	28 ± 5	30 ± 5	29 ± 5
Białka (% energii)	19 ± 2	26 ± 4	19 ± 3	25 ± 3
Alkohol (% energii)	4 ± 5	3 ± 4	4 ± 6	5 ± 5
Błonnik [g/d.]	27 ± 10	42 ± 11	26 ± 9	41 ± 10
Cholesterol [mg/d.]	327 ± 106	319 ± 220	290 ± 109	353 ± 197

Dane przedstawiono jako średnie ± SD

Analiza statystyczna

Obszary przyrostu w okresie trwającej 240 minut obserwacji obliczano geometrycznie jako pola przyrostu powyżej wartości stężeń insuliny i glukozy na czczo [23]. Wyniki przedstawiono jako średnie \pm SD. Do porównania wzrostu i wieku grup rozpoczynających leczenie Abalonem ($n = 12$) i placebo ($n = 8$) przy randomizacji zastosowano test Manna-Whitneya, natomiast do porównania rozkładu płci w obu grupach użyto dokładnego testu Fischera. Analizę różnic (w obrębie grup i pomiędzy leczonymi grupami) wykonano przy użyciu sparowanego testu rang Wilcoxona w odniesieniu do masy ciała, obwodu talii, wskaźnika talia/biodra, 24-godzinnego automatycznego pomiaru ciśnienia tętniczego, oznaczeń we krwi na czczo i badania moczu, podczas gdy pomiary odpowiedzi glukozowej i insulinowej wykonano za pomocą analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami (oprogramowanie SAS, Cary, NC). Za znamienność statystyczną przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w charakterystyce klinicznej przed rozpoczęciem leczenia Abalonem i placebo (tab. 1). Jak widać, po 6 tygodniach nie wykazano różnic w zakresie masy ciała, BMI, obwodu talii, wskaźnika talia/biodra, ciśnienia tętniczego krwi, częstości akcji serca. Przy obu rodzajach terapii u chorych obserwowano niewielki przyrost masy ciała, na granicy znamienności — średnio o 0,6 kg. Podobnie kształtowały się wyniki stężenia HbA_{1c}, glukozy i insuliny na czczo (tab. 1). Nie zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicy w przypadku dobowego wydalania z moczem sodu, potasu, wapnia, kreatyniny czy glukozy w dniu 24-godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego (K.H., M.S., L.H., M.C., B.B. — danych nie opublikowano).

Stężenie lipidów na czczo i inne czynniki ryzyka chorób układu krążenia

Profil lipidowy i inne czynniki ryzyka chorób układu krążenia przed dwoma 6-tygodniowymi etapami leczenia i po nich podsumowano w tabeli 3. Nie stwierdzono znamiennych różnic na początku każdego z okresów terapii (wartości wyjściowe) w stężeniu lipidów, co wskazywało, że 3-tygodniowy okres przerwy pomiędzy poszczególnymi etapami był wystarczający. Podawanie Abalonu spowodowało znamienne obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego w porównaniu z placebo ($5,11 \pm 0,78$ vs. $5,45 \pm 0,88$ mmol/l; $p < 0,01$), stężenia cholesterolu frakcji LDL ($3,01 \pm 0,68$ vs. $3,33 \pm 0,72$ mmol/l; $p < 0,01$) i apolipoproteiny B100 ($0,86 \pm 0,19$ vs.

$0,98 \pm 0,25$ g/l; $p < 0,05$), natomiast nie zmieniły się stężenia cholesterolu frakcji HDL ($1,38 \pm 0,35$ vs. $1,33 \pm 0,34$ mmol/l; NS) i apolipoproteiny A1 ($1,29 \pm 0,06$ vs. $1,36 \pm 0,05$ g/l; NS). Odsetek średniej różnicy między leczeniem Abalonem a placebo, określany testem Wilcoxona, wykazał znamienne niższe wartości średnie po leczeniu Abalonem dla stężenia cholesterolu frakcji LDL ($10 \pm 15\%$; $p < 0,05$), triglicerydów ($22 \pm 43\%$; $p < 0,05$) i apo B100 ($30 \pm 38\%$; $p < 0,01$), podczas gdy różnica stężenia cholesterolu całkowitego nie osiągnęła znamienności statystycznej ($8 \pm 15\%$; $p = 0,08$). Podobnie stosunek stężeń cholesterolu frakcji LDL do HDL zmniejszył się o $12 \pm 18\%$ ($p < 0,05$), podczas gdy stosunek apo B100 do apo A1 nie zmniejszył się znamienne ($3 \pm 11\%$; $p = 0,07$) po suplementacji produktem sojowym.

Jak pokazuje tabela 3, nie stwierdzono zmian średnich wartości czynnika von Willebranda, czynnika VIIc, fibrynogenu czy PAI-1. Obserwowano obniżenie stężenia homocysteiny po podaniu Abalonu w porównaniu z placebo zarówno w wartościach bezwzględnych ($11,6 \pm 4,0$ vs. $12,7 \pm 4,7$ μ mol/l; $p < 0,01$), jak i w odsetku różnicy między grupami ($14 \pm 21\%$; $p < 0,01$).

Stężenia glukozy i insuliny po leczeniu Abalonem

Stężenia glukozy i insuliny po leczeniu Abalonem w porównaniu z produktem kontrolnym (połowa dawki dobowej), uzyskane po testowym posiłku w ostatnim dniu każdego z 6-tygodniowych etapów badania, wykazują podobne pola wzrostu powyżej wartości wyjściowych podczas 4-godzinnych okresów obserwacji (dla glukozy 533 ± 351 vs. 581 ± 333 mmol/l x 240 min oraz dla insuliny $51,2 \pm 46,9$ vs. $55,7 \pm 45,8$ nmol/l x 240 min).

Wnioski

U chorych na cukrzycę typu 2 przyjmowanie Abalonu — dodatku dietetycznego na bazie soi — przez okres 6 tygodni powoduje znamienne (10%) spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL, spadek wartości wskaźnika LDL/HDL o 12%, spadek (nieznamienne) stężenia całkowitego cholesterolu o 8%, spadek apo B100 o 30%, spadek stężenia triglicerydów o 22%; stężenie cholesterolu frakcji HDL pozostało bez zmian. Te wyniki są zgodne z ostatnią metaanalizą przeprowadzoną u osób bez cukrzycy [16], w której stwierdzono, że przy przeciętnym spożyciu białka soi 47 g na dobę spadek stężenia cholesterolu całkowitego wynosił 9%, cholesterolu frakcji LDL 13% i triglicerydów 11%. Początkowe stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy znacząco wpływało

Tabela 3. Wpływ suplementacji produktem sojowym na czynniki ryzyka chorób układu krążenia u 20 chorych na cukrzycę typu 2

	Kontrola		Abalon		Abalon vs. kontrola	Średnia różnica (%)	
	Początek	6 tydzień*	Początek	6 tydzień †	p ‡	(%)	p §
Cholesterol [mmol/l]							
Całkowity	5,59 ± 0,81	5,45 ± 0,88	5,68 ± 0,84	5,11 ± 0,78	0,0041	-8 ± 15	0,0826
Frakcji LDL	3,64 ± 0,80	3,33 ± 0,72	3,63 ± 0,78	3,01 ± 0,68	0,0044	-10 ± 16	0,0483
Frakcji HDL	1,28 ± 0,29	1,33 ± 0,34	1,31 ± 0,22	1,38 ± 0,35	0,2024	0 ± 20	0,8517
Triglicerydy [mmol/l]	1,70 ± 1,49	1,79 ± 1,17	1,70 ± 1,17	1,63 ± 0,97	0,3632	-22 ± 43	0,0400
Apo B100 [g/l]	0,95 ± 0,26	0,98 ± 0,25	1,09 ± 0,21	0,86 ± 0,19	0,0249	-30 ± 38	0,0027
Lp (a) [j./l]	32,3 ± 37,5	32,4 ± 39,8	29,5 ± 29,9	33,9 ± 37,7	0,3488	8 ± 34	0,1769
Wskaźnik LDL/HDL	2,95 ± 1,02	2,52 ± 0,62	2,82 ± 0,75	2,20 ± 0,61	0,0007	-12 ± 18	0,0120
Wskaźnik apo B100/apo A1	0,82 ± 0,17	0,73 ± 0,17	0,80 ± 0,17	0,68 ± 0,16	0,0056	-3 ± 11	0,0759
Czynnik von Willebranda (%)	127 ± 31	124 ± 33	126 ± 27	124 ± 34	0,3251	-1 ± 23	0,6477
Czynnik VIIc (%)	105 ± 20	111 ± 20	104 ± 22	106 ± 18	0,0875	-3 ± 17	0,5958
Fibrynogen [μmol/l]	10,2 ± 2,6	10,0 ± 2,0	9,7 ± 1,8	9,8 ± 1,6	0,3632	-1 ± 21	1,0000
PAI-1 [ng/ml]	24 ± 15	23 ± 13	24 ± 13	21 ± 12	0,4973	-1 ± 63	0,6772
Homocysteina [μmol/l]	10,6 ± 2,6	12,7 ± 4,7	11,2 ± 3,9	11,6 ± 4,0	0,0040	-14 ± 21	0,0056

Dane przedstawiono jako średnie ± SD, o ile nie określono inaczej; *leczeni placebo; † leczeni Abalonem; ‡ znamienność statystyczna różnicy między leczeniem Abalonem a produktem kontrolnym w 6 tygodniu; § znamienność średniej różnicy (%)

na zmianę stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL w grupie osób poddanych metaanalizie [16], z których wiele miało umiarkowaną lub ciężką hipercholesterolemię (> 6,5 mmol/l). Zmiany stężenia lipidów w badaniu autorów obejmowały także stosunek cholesterolu frakcji LDL/HDL i stężenie apo B100 po 6 tygodniach suplementacji Abalonem. Tego rzędu zmiany w profilu lipidowym wiążą się ze zmniejszeniem ryzyka choroby niedokrwiennej serca [24–26]. Ponieważ stężenie apo B100 jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia i wskazuje na fenotyp wysokiego ryzyka u chorych na cukrzycę typu 2 z prawidłowym stężeniem cholesterolu [27], to 30-procentowy spadek po podaniu Abalonu należy uznać za znaczący. Zastanawiać może wyraźna różnica w spadku stężenia apo B100 w stosunku do spadku stężenia cholesterolu frakcji LDL, ponieważ w cząsteczce LDL obecna jest jedna cząsteczka apo B100. Jedną z przyczyn może być zmiana cząsteczek LDL w większe, mniej atero-genne w wyniku podawania soi. Za inną przyczynę można uznać fakt, że stężenie cholesterolu frakcji LDL, w przeciwieństwie do apo B100, jest wartością wyliczaną, a nie mierzoną, co może prowadzić do niedoszacowania zmiany w stężeniu cholesterolu frakcji LDL i w pewnym stopniu wyjaśniać wspomnianą wyżej różnicę. Cząsteczka Lp (a) jest nośnikiem cholesterolu we krwi i strukturalnie przypomi-

na cząsteczki LDL, z dodatkiem apoproteiny (a). Istnieje coraz więcej dowodów na to, że Lp (a) jest także niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej [28]. Pomimo podobieństwa do cząsteczki LDL, stężenie Lp (a) nie zmienia się pod wpływem zwykłe stosowanych metod dietetycznych obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL. Również w badaniu autorów nie zaobserwowano istotnego wpływu Abalonu na stężenie Lp (a). W tabeli 3 ujęto kilka sprzeczności dotyczących wartości znamienności statystycznej pomiędzy odsetkiem średnich różnic a wartościami bezwzględnymi, dla których odsetek średnich różnic uważa się za najbardziej istotny.

Nie wiadomo, dlaczego wzrost masy ciała podczas obu etapów badania wyniósł przeciętnie jedynie 0,6 kg pomimo przyjmowania dodatkowych porcji kalorii. Najbardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem jest fakt, że chorzy w mniejszym stopniu zaniżali ilość spożywanych kalorii pod koniec badania niż na jego początku ze względu na ścisłą kontrolę masy ciała w czasie badania. Przy zwiększeniu spożycia białek i podaży kalorii podczas terapii Abalonem, chorych należy zachęcać do ograniczenia spożycia tłuszczu i białek w codziennej diecie. Wydaje się, że przerwa między okresami suplementacji dietetycznej była odpowiednia, ponieważ u badanych masa ciała i stężenie lipidów powróciły do wartości wyjściowych przed rozpoczęciem kolejnego,

6-tygodniowego etapu. Przestrzeganie zaleceń dietetycznych w czasie badania było zadowalające.

Mechanizm obniżania stężenia lipidów przez Abalon jest nieznany. Istnieją przekonujące argumenty wskazujące na udział białka soi w obniżaniu stężenia cholesterolu. Produkty sojowe dostarczają dużej ilości białka zawierającego wysokiej jakości aminokwasy, które prawdopodobnie bezpośrednio zwiększają wrażliwość receptorów LDL o 50% lub więcej [29]. Istotne pytanie, jaki jest mechanizm tego działania, ponieważ wybór źródła takich białek ma kluczowe znaczenie w opracowywaniu produktów o mniejszym lub większym wpływie obniżającym stężenie cholesterolu we krwi. Liczne dowody wskazują na to, że zarówno oczyszczone, lepiej, rozpuszczalne włókna pokarmowe, jak i włókna rozpuszczalne, zawarte w produktach spożywczych, obniżają stężenie cholesterolu w osoczu [30]. Wydaje się, że efekt działania włókien rozpuszczalnych wynika ze zwiększenia wydalania kwasów żółciowych ze stolcem [31]. Duża zawartość włókien rozpuszczalnych w diecie może powodować umiarkowane obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL bez zmiany cholesterolu frakcji HDL, co również wykazano w kilku badaniach u chorych na cukrzycę [32, 33]. Lo [34] w przeglądzie danych na temat włókien soi podaje, że wzbogacenie diety osób z hipercholesterolemią o włókna liścienia sojowego powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. Kombinacja soi i włókien liścienia sojowego może mieć wpływ addytywny na stężenie cholesterolu. Metaanaliza Andersona i wsp. [16] wskazuje jednak, że znaczna część efektu działania produktów sojowych może się wiązać z wpływem izoflawonów. Zawartość izoflawonów w preparacie Abalon jest dość wysoka (minimum 165 mg/50 g białka sojowego) ze względu na odpowiedni proces przetwarzania do produktu końcowego. Uważa się, że wpływ białka soi na lipidy osocza wynika z podobieństwa struktury izoflawonów do estrogenów i ich wiązania się z receptorami estrogenowymi [35]. Do dwóch mechanizmów działania hipolipemizującego izoflawonów należy zwiększanie wrażliwości receptorów LDL i hamowanie endogennej produkcji cholesterolu. Przy dawce izoflawonów 45 mg dziennie obserwowano zmniejszenie stężenia całkowitego cholesterolu w osoczu w stosunku do stężenia w okresie przyjmowania preparatu kontrolnego niezawierającego izoflawonów [35]. Z kolei w innych badaniach produkty soi obniżające stężenie cholesterolu zawierały mało fito-estrogenów, co podważałoby ten proponowany mechanizm działania hipolipemizującego [28].

Chociaż po suplementacji Abalonem stężenie prokoagulantów: fibrynogenu, czynnika VIIc i czynnika von Willebrandta, a także wykładnika fibrynolizy — PAI-1 nie uległ zmianie, to zwraca uwagę zmniejszenie stężenia homocysteiny o 14% w porównaniu z okresem kontrolnym. W wielu znaczących opracowaniach wskazuje się na rolę homocysteiny w występowaniu, rozwoju i nawrotach choroby wieńcowej, niezależnie od tradycyjnych czynników ryzyka [7, 8]. Wykazano również silny związek między homocysteinemią a chorobą wieńcową u chorych na cukrzycę typu 2 [9, 10]. Odmienny wpływ badanych preparatów na stężenie homocysteiny może częściowo wynikać z wyższej zawartości metioniny w kazeinie w porównaniu z izolowanym białkiem sojowym (3,0 w porównaniu z 1,0 g/100 g produktu).

Nieznaczna poprawę glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 po spożyciu włókien sojowych stwierdzano zarówno w krótko- [17], jak i długoterminowych obserwacjach [36], natomiast w niektórych badaniach takiej poprawy nie zanotowano [37]. Nie stwierdzono zmiany stężenia insuliny [17, 38]. W niniejszym badaniu uzyskano podobny efekt zarówno dla glukozy, jak i insuliny, również w reakcji na testowy posiłek z dodatkiem Abalonu.

Podsumowując: prezentowane wyniki wskazują na korzystny wpływ suplementacji dietetycznej Abalonem na obniżenie czynników ryzyka chorób układu krążenia u pacjentów z cukrzycą typu 2. Ta poprawa jest widoczna nawet u osób z nieznacznie podwyższonym stężeniem lipidów. Spożywanie produktów sojowych wspomaga skuteczność diet niskotłuszczowych u osób bez cukrzycy [38–40]. Z tego wniosek, że uzupełnianie diety Abalonem u chorych na cukrzycę typu 2 może być korzystnym wspomaganie kontroli stężenia lipidów i dlatego też opóźnia konieczność rozpoczęcia leczenia farmakologicznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Kannel W.B., D'Agostino R.B., Wilson P.W., Belanger A.J., Gagnon D.R. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am. Heart J.* 1990; 120: 672–676.
2. Laakso M., Ronnema T., Lehto S., Puukka P., Kallio V., Pyörala K.: Does NIDDM increase the risk of coronary heart disease similarly in both low- and high-risk populations? *Diabetologia* 1995; 38: 487–493.
3. Kannel W.B., McGee D.L.: Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035–2038.
4. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D.: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.
5. Bierman E.L.: George Lyman Duff Memorial Lecture: atherogenesis in diabetes. *Arterioscler. Thromb.* 1992; 12: 647–656.

6. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L.: Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 374–381.
7. Robinson K., Mayer E.L., Miller D.P., Green R., van Lente F., Gupta A., Kottke-Marchant K., Savon S.R., Selhub J., Nissen S.E., Kutner M., Topol E.J., Jacobsen D.W.: Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate: common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2825–2830.
8. Nygård O., Nordrehaug J.E., Refsum H., Ueland P.M., Farstad M., Vollset S.E.: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 230–236.
9. Okada E., Oida K., Tada H., Asazuma K., Eguchi K., Tohda G., Kosak S., Takahashi S., Miyamori I.: Hyperhomocysteinemia is a risk factor for coronary arteriosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 484–490.
10. Hoogeveen E.K., Kostense P.J., Beks P.J., Mackaay A.J., Jakobs C., Bouter L.M., Heine R.J., Stehouwer C.D.: Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in noninsulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 133–138.
11. Lichtenstein A.H., Kennedy E., Barrier P., Danford D., Ernst N.D., Grundy S.M., Leveille G.A., Van Hom L., Williams W.C., Booth S.L.: Dietary fat consumption and health. *Nutr. Rev.* 1998; 56: 53–519.
12. Salmeron J., Ascheiro A., Rimm E.B., Colditz G.A., Spiegelman D., Jenkins D.J., Stampfer M.J., Wing A.L., Willett W.C.: Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; 20: 545–550.
13. Salmeron J., Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Wing A.L., Willett W.C.: Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997; 277: 472–477.
14. Ha T.K.K., Lean M.E.J.: Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1998; 52: 467–481.
15. Potter S.M.: Soy protein and cardiovascular disease: the impact of bioactive components in soy. *Nutr. Rev.* 1998; 56: 231–235.
16. Anderson J.W., Johnstone B.M., Cook-Newell M.E.: Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 276–282.
17. Tsai A.C., Vinik A.I., Lasichak L., Lo G.S.: Effects of soy polysaccharide on postprandial plasma glucose, insulin, glucagon, pancreatic polypeptide, somatostatin, and triglyceride in obese diabetic patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987; 45: 596–601.
18. The Danish Veterinary and Food Administration: *The Composition of Foods*. 4th ed. Copenhagen, Denmark, Danish Veterinary and Food Administration; 1996.
19. Andersen L., Dinesen B., Jørgensen P.N., Poulsen F., Røder M.: Enzyme immunoassay for intact human insulin in serum or plasma. *Clin. Chem.* 1993; 39: 578–582.
20. Bladbjerg E.M., Marckmann P., Sandstrøm B., Jespersen J.: Non-fasting factor VII coagulant activity (FVII:C) increased by high-fat diet. *Thromb. Haemost.* 1994; 71: 755–758.
21. Jespersen J., Sidelmann J.: A study of the conditions and accuracy of the thrombin time assay of plasma fibrinogen. *Acta Haematol.* 1982; 167: 2–7.
22. Declercq P.J., Moreau H., Jespersen J., Gram J., Kluft C.: Multi-center evaluation of commercially available methods for the immunological determination of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). *Thromb. Haemost.* 1993; 70: 858–863.
23. Jenkins D.J.A., Wolever T.M.S., Tailor R.H., Barker H.M., Fielden H., Baldwin J.M., Bowling A.C.: Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 362–366.
24. Kannel W.B., Castelli W.P., Gordon T.: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspectives based on the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90: 85–91.
25. Amtzenius A.C., Kromhout D., Barth J.D., Reiber J.H., Bruschke A.V., Buis B., van Gent C.M., Kempen-Voogd N., Strikwerda S., van der Velde E.A.: Diet, lipoproteins, and the progression of coronary atherosclerosis: the Leiden Intervention Trial. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 805–811.
26. Lamarche B., Moorjani S., Lupien P.J., Catin B., Bernard P.M., Dagenais G.R., Despres J.P.: Apolipoprotein A-1 and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1996; 94: 273–278.
27. Wagner A.M., Perez A., Calvo F., Bonet R., Castellvi A., Ordoñez J.: Apolipoprotein(B) identifies dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in nontriglyceridemic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 812–817.
28. Scanu A.M.: Lipoprotein(a): a genetic risk factor for premature coronary heart disease. *JAMA* 1992; 267: 3326–3329.
29. Sirtori C.R., Lovati M.R., Manzoni C., Gianazza E., Bondioli A., Staels B., Auwerx J.: Reductions of serum cholesterol by soy proteins: clinical experience and potential molecular mechanisms. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 1998; 8: 334–340.
30. Anderson J.W., Garritty T.F., Wood C.L., Whitis S.E., Smith B.M., Oeltgen P.R.: Prospective, randomized, controlled comparisons of the effects of low-fat and low-fat plus high-fiber diets on serum lipid concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992; 56: 887–894.
31. Lia A., Hallmans G., Sandberg A.S., Sundberg B., Aman P., Anderson H.: Oat beta-glucan increases bile acid excretion and a fiber-rich barley fraction increases cholesterol excretion in ileostomy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 62: 1245–1251.
32. Uusitupa M., Siitonen O., Savolainen K., Silvestri M., Penttilä I., Parviainen M.: Metabolic and nutritional effects of long-term use of guar in the treatment of noninsulin-dependent diabetes of poor metabolic control. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989; 49: 345–351.
33. Nuttall F.Q.: Dietary fiber in the management of diabetes. *Diabetes* 1993; 42: 503–508.
34. Lo G.S.: Physiological effects of physicochemical properties of soy cotyledon fiber. In *New Developments in Dietary Fiber*. Gurda I., Brine C.J., Eds. New York, Plenum; 1990: 49–66.
35. Tham D.M., Gardner C.D., Haskell W.L.: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2223–2235.
36. Mahalko J.R., Sandstead H.H., Johnson L.K., Inman L.F., Milne D.B., Warner R.C., Haunz E.A.: Effect of consuming fiber from corn bran, soy hulls, or apple powder on glucose tolerance and plasma lipids in type II diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1984; 39: 25–34.
37. Thomas B.L., Laine D.C., Goetz F.C.: Glucose and insulin response in diabetic subjects: acute effects of carbohydrate level and the addition of soy polysaccharides in defined formula diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 1988; 48: 1048–1052.
38. Wong W.W., Smith E.O., Stuff J.E., Hachey D.L., Heird W.C., Pownell H.J.: Cholesterol-lowering effect of soy protein in normocholesterolemic and hypercholesterolemic men. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68 (supl. 6): 1385S–1389S.
39. Jenkins D.J.A., Kendall C.W.C., Mehling C.C., Parker T., Rao V., Agarwal S., Novokmet R., Jones P.J.H., Raeini M., Story J.A., Furumoto E., Vidgen E., Griffin L.C., Cunnane S.C., Ryan M.A., Connelly P.W.: Combined effect of vegetable protein (soy) and soluble fiber added to a standard cholesterol-lowering diet. *Metabolism* 1999; 48: 809–816.
40. Jenkins D.J.A., Kendall C.W.C., Vidgen E., Mehling C.C., Parker T., Seyler H., Faulkner D., Garsetti M., Griffin L.C., Agarwal S., Rao V., Cunnane S.C., Ryan M.A., Connelly P.V., Lither L.A., Vukusan V., Josse R.: The effect on serum lipids and oxidized low-density lipoprotein of supplementing self selected low-fat diet with soluble-fiber, soy, and vegetable protein foods. *Metabolism* 2000; 49: 67–72.